

**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>A61K 45/06, 31/195, 31/445, 31/245</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/32232</b> (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juni 2000 (08.06.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/03612 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. Dezember 1998 (09.12.98) (30) Prioritätsdaten: 198 55 704.3 3. Dezember 1998 (03.12.98) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: SAIGER, Lothar [DE/DE]; Hauptstrasse 3, D-88525 Dürmentingen (DE). (74) Anwalt: BENDER, Ernst, Albrecht; Bahnhofstrasse 29, D-88400 Biberach (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>
<p>(54) Title: AGENT CONTAINING AN ADDITIONAL LOCAL ANAESTHETIC FOR THE TREATMENT OF SYMPTOMS OF PARKINSON'S DISEASE (54) Bezeichnung: MITTEL ZUR BEHANDLUNG DER SYMPTOME DER PARKINSONSCHEN KRANKHEIT ENTHALTEND EIN ZUSÄTZLICHES LOKALANÄSTHETIKUM (57) Abstract An agent for the production of a medicament for the treatment of symptoms of Parkinson's disease, whereby said symptoms are treated in a more effective manner in comparison with classic therapy by using a combination of active ingredients that includes a substance that increases the concentration of dopamine in the synaptic cleft of the nerve cells in the brain and a local anaesthetic from the anilide group. (57) Zusammenfassung Bei einem Mittel zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der Symptome der Parkinsonschen Krankheit wird eine gegenüber der klassischen Therapie wirkungsvollere Behandlung der Symptome dieser Krankheit erreicht durch eine Wirkstoffkombination aus einer die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhenden Substanz mit einem Lokalanästhetikum der Anilid-Gruppe.</p>		

22278 U.S. PTO  
10/766537  
012894

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**MITTEL ZUR BEHANDLUNG DER SYMPTOME DER PARKINSONSCHEN  
KRANKHEIT ENTHALTEND EIN ZUSÄTZLICHES LOKALANÄSTHETIKUM**

5

10

15

20

---

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Herstellung eines  
Medikaments zur Behandlung der Symptome der Parkinsonschen  
25 Krankheit.

In der klassischen Therapie der Parkinsonschen Krankheit  
wird als Hauptwirkstoff LevoDopa, auch als L-Dopa bekannt,  
eingesetzt. LevoDopa ist eine Vorstufe von Dopamin und im  
30 Gegensatz zu letzterem in der Lage, nach einer Applikation  
die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Nach einem Passieren  
der Blut-Hirn-Schranke wird LevoDopa im Gehirn zu Dopamin  
umgewandelt. Die Substanz Dopamin wirkt im Gehirn als  
Neurotransmitter im synaptischen Spalt der Nervenzellen des  
35 Gehirns in der Weise, daß eine Signalübertragung von einer

Zelle zu einer anderen gefördert wird. Die Konzentration von Dopamin ist im Gehirn von an der Parkinsonschen Krankheit leidenden Personen in zu niedriger Konzentration vorhanden, so daß eine Signalübertragung von einer Nervenzelle zu einer anderen im Gehirn beeinträchtigt ist. Durch die Gabe von LevoDopa bei Parkinson-Patienten wird die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöht, so daß die Signalübertragung zwischen den Nervenzellen des Gehirns verbessert wird und eine verbesserte Kontrolle über motorische und intellektuelle Vorgänge herbeigeführt wird.

Zusätzlich zu LevoDopa werden in der klassischen Therapie der Parkinsonschen Krankheit Patienten Substanzen verabreicht, die die Wirkung von Dopamin fördern und als Dopamin-fördernde Agonisten bezeichnet sind. Die Dopamin-fördernden Agonisten wirken dabei generell in der Weise, daß die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns durch Hemmung des dortigen Abbaus von Dopamin in erhöhter Konzentration vorhanden bleibt. Der normale Abbau von Dopamin wird dadurch verursacht, daß es durch ein Enzym, der Monooxygenase, in Noradrenalin abgebaut wird. Die Bildung von Monooxygenase kann durch bestimmte Dopamin-fördernde Agonisten gehemmt werden, so daß Dopamin nur in gemindertem Maße in Noradrenalin abgebaut werden kann und eine gegebene Konzentration von Dopamin im synaptischen Spalt somit länger erhalten bleibt. Alternativ kann die Wirkungsweise von Dopamin-fördernden Agonisten darauf beruhen, daß in Speichern des Gehirns gespeichertes Dopamin freigesetzt wird und die

Wiederaufnahme in den Speicher gehemmt wird. Zu den  
Dopamin-fördernden Agonisten zählen Bromocriptin,  
Selegilin, Amantadin, Pergolid-Mesilat oder Tolcapon. Als  
weiterer Dopamin-fördernder Agonist ist Normabrain  
5 (Piracetam) bekannt, dessen Wirkung darauf beruht, daß die  
Durchblutung des Gehirns allgemein verbessert wird.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine Substanz zu finden, die  
für sich allein, insbesondere jedoch in Kombination mit den  
10 bekannten Substanzen die Symptome der Parkinsonschen  
Krankheit mindert.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch ein  
Lokalanästhetikum der Anilid-Gruppe. Insbesondere wird  
15 diese Aufgabe gelöst durch eine kombinierte Verabreichung  
von:

- einer die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der  
Nervenzellen des Gehirns erhöhenden Substanz
- 20 - einem Lokalanästhetikum der Anilid-Gruppe oder dessen  
Derivate.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind Gegenstand  
der Unteransprüche.  
25

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des  
erfindungsgemäßen Mittels ist als Lokalanästhetikum der  
Anilid-Gruppe die Substanz Mepivacain gewählt, vorzugsweise  
in einer Tagesdosis von 30 mg bis 60 mg. Alternativ zu

Mepivacain können die Substanzen Lidocain, Bupivacain, Butanilicain, Tholycain oder Etidocain verwendet werden.

Das erfindungsgemäße Mittel hat bei Applikation bei  
5 Parkinson-Patienten die Wirkung, daß die spezifischen  
Symptome der Parkinson-Krankheit deutlich zurückgehen,  
wobei der so verursachte verbesserte Zustand der Patienten  
über mehrere Stunden und auch Tage anhält. Insbesondere  
wurde bei Applikation des erfindungsgemäßen Mittels eine  
10 deutliche Verbesserung dahingehend erzielt, daß:

- die Motorik und Feinmotorik verbessert
- die Beweglichkeit erhöht
- die Konzentrationsfähigkeit erhöht
- die Reaktionszeit vermindert
- 15 - die Aussprache verbessert
- das Auffassungsvermögen verbessert
- die Psyche erhellet und Stimmungslage verbessert  
wurde.

20 Bei dem erfindungsgemäßen Mittel wird durch die Kombination  
einer die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der  
Nervenzellen des Gehirns erhöhenden Substanz mit einem  
Lokalanästhetikum der Anilid-Gruppe möglicherweise  
erreicht, daß die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für  
25 die Substanz LevoDopa erhöht wird, so daß Dopamin in  
höherer Konzentration als bei einer Standardtherapie im  
Gehirn von an der Parkinsonschen Krankheit leidenden  
Personen anreicherbar ist, wodurch folglich eine höhere  
Konzentration von Dopamin im Gehirn dieser Personen

erreicht wird. Darüberhinaus wird die Verweildauer von Dopamin im Gehirn möglicherweise erhöht.

Die erfindungswesentliche Substanz "Lokalanästhetikum der Anilid-Gruppe" zur Parkinson-Therapie gehört generell zu den Lokalanästhetika unterschiedlicher Struktur, wobei als Untergruppe dieser Lokalanästhetika die Lokalanästhetika der Anilid-Gruppe und deren Derivate zur Therapie bevorzugt werden. Ausführungsbeispiele dieser Untergruppe sind neben Mepivacain, Lidocain, Bupivacain, Butanilicain, Etidocain und Tholycain. Das kleinste Molekül dieser genannten Gruppe hat Mepivacain, und diese Substanz hat sich auch am wirkungsvollsten bei der Therapie von Patienten der Parkinsonschen Krankheit erwiesen. Eine Vermutung dabei ist, daß aufgrund der geringen Molekülgröße des Mepivacain eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zum Durchgang der Blut-Hirn-Schranke gegeben ist. Mepivacain ist darüberhinaus lipophil, d.h. fettliebend und setzt sich gerne an Fettmoleküle an. In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, daß Nervenzellen meist in Fett eingebettet sind und eine Anlage oder Anreicherung von Mepivacain in Fett auch Auswirkungen auf die durch das Fettgewebe verlaufenden Nervenbahnen zeitigen dürfte. Auch LevoDopa besitzt ähnlich wie Mepivacain eine starke Lipophilie, so daß auch über diesen Zusammenhang ein möglicher Wirkmechanismus gegeben ist.

Bei dem erfindungsgemäßen Mittel zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der Symptome der Parkinsonschen

Krankheit wird LevoDopa vorzugsweise in einer Tagesdosis von 200 mg bis 600 mg appliziert.

5 Gemäß einer alternativen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Mittels enthält die die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz zusätzlich Bromocriptin, das vorzugsweise in einer Tagesdosis von 1,25 mg bis 10 mg appliziert wird.

10

Gemäß einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Mittels enthält die die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz zusätzlich Selegilin, das vorzugsweise in einer  
15 Tagesdosis von 4 mg bis 20 mg appliziert wird.

Gemäß einer weiteren alternativen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Mittels enthält die die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des  
20 Gehirns erhöhende Substanz zusätzlich Amantadin, das vorzugsweise in einer Tagesdosis von 100 mg bis 400 mg appliziert wird.

Gemäß einer anderen alternativen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Mittels enthält die die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz zusätzlich Pergolid-Mesilat, das vorzugsweise in einer Tagesdosis von 2 mg bis 8 mg appliziert wird. Das erfindungsgemäße Mittel kann gemäß  
25  
30 einer anderen Ausführungsform auch Tolcapon als eine die



Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz enthalten, das in einer Tagesdosis von 100 mg bis 400 mg appliziert wird.

- 5 Gemäß einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Mittels könnte die die Dopamin-Konzentration in synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz zusätzlich Piracetam enthalten, das in einer Tagesdosis von 1.000 mg bis 4.000 mg  
10 appliziert wird.

Die oben angegebenen Substanzen, die die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhen, können dabei erfindungsgemäße sowohl  
15 jeweils für sich als auch in unterschiedlichen Kombinationen miteinander in dem erfindungsgemäßen Mittel enthalten sein. Die Wirkung des erfindungsgemäßen Mittels beruht jedoch weniger auf einer speziellen Kombination von die Dopamin-Konzentration in synaptischen Spalt der  
20 Nervenzellen des Gehirns erhöhenden Substanzen der klassischen Parkinson-Therapie untereinander, als vielmehr auf einer Kombination dieser klassisch zur Parkinson-Therapie eingesetzten Substanzen mit einem Lokalanästhetikum, insbesondere einem Lokalanästhetikum der  
25 Anilid-Gruppe und hierbei insbesondere, jedoch nicht ausschließlich, mit der Substanz Mepivacain.

Die angegebenen Dosierungen der Lokalanästhetika sind auf Injektions-Applikationen bezogen. Bei oraler Applikation  
30 ist die Dosierung entsprechend anzupassen.

Patentansprüche

1. Mittel zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der Symptome der Parkinsonschen Krankheit, **gekennzeichnet**  
5 **durch** eine Wirkstoffkombination aus:
- eine die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz
  - ein Lokalanästhetikum der Anilid-Gruppe oder dessen Derivate.
- 10
2. Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Wirkstoffkombination aus:
- eine die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz
  - 15 - Mepivacain.
3. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Mepivacain in einer Tagesdosis von 30 mg bis 60 mg appliziert wird.
- 20
4. Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Wirkstoffkombination aus:
- eine die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz
  - 25 - Lidocain.
5. Mittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Lidocain in einer Tagesdosis von bis zu 150 mg appliziert wird.

6. Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Wirkstoffkombination aus:

- eine die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der  
5 Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz
- Bupivacain.

7. Mittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Bupivacain in einer Tagesdosis von bis zu 150 mg appliziert  
10 wird.

8. Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Wirkstoffkombination aus:

- eine die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der  
15 Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz
- Butanilicain.

9. Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Wirkstoffkombination aus:

- 20 - eine die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz
- Tholycain.

10. Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine  
25 Wirkstoffkombination aus:

- eine die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz
- Etidocain.

11. Mittel zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der Symptome der Parkinsonschen Krankheit nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz LevoDopa enthält.

12. Mittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das LevoDopa in einer Tagesdosis von 200 mg bis 600 mg appliziert wird.

13. Mittel nach einem der Ansprüche 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß die die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz zusätzlich Bromocriptin enthält.

14. Mittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Bromocriptin in einer Tagesdosis von 1,0 mg bis 10 mg appliziert wird.

15. Mittel nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz zusätzlich Selegilin enthält.

16. Mittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Selegilin in einer Tagesdosis von 4 mg bis 20 mg appliziert wird.

- 11 -

17. Mittel nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz zusätzlich Amantadin enthält.

5

18. Mittel nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Amantadin in einer Tagesdosis von 100 mg bis 400 mg appliziert wird.

10 19. Mittel nach einem der Ansprüche 11 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz zusätzlich Pergolid-Mesilat enthält.

15 20. Mittel nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Pergolid-Mesilat in einer Tagesdosis von 2 mg bis 8 mg appliziert wird.

20 21. Mittel nach einem der Ansprüche 11 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz zusätzlich Tolcapon enthält.

25 22. Mittel nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Tolcapon in einer Tagesdosis von 100 mg bis 400 mg appliziert wird.

23. Mittel nach einem der Ansprüche 11 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß die die Dopamin-Konzentration im

synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns erhöhende Substanz zusätzlich Piracetam enthält.

24. Mittel nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß  
5 das Piracetam in einer Tagesdosis von 1000 mg bis 4000 mg appliziert wird.

25. Verwendung des Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis  
24 als Medikament zur Behandlung der Symptome der  
10 Parkinsonschen Krankheit.

\* \* \* \* \*

15

20

25

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PC1/DE 98/03612

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7    A61K45/06    A61K31/195    A61K31/445    A61K31/245		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7    A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MURA A ET AL: "Reevaluation of the Striatal Role in the Expression of Turning Behavior in the Rat Model of Parkinson's Disease." BRAIN RESEARCH, (1998 OCT 12) 808 (1) 48-55., XP002116997 page 49, left-hand column, paragraphs 1,2 page 53 ---	1,4,11, 25
X	BATHIEN N ET AL: "Reciprocal continuous inhibition in rigidity of Parkinsonism." JOURNAL OF NEUROLOGY, NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY, (1977 JAN) 40 (1) 20-4, XP002116998 page 20, left-hand column page 21, left-hand column --- <div style="text-align: center;">-/--</div>	1,4,11, 25
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</span> </div>		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">29 September 1999</div>		Date of mailing of the international search report  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">13/10/1999</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Kanbier, D</div>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC1/DE 98/03612

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FURUYA R ET AL: "Successful perioperative-management of a patient with Parkinson's disease by enteral levodopa administration under propofol anesthesia." ANESTHESIOLOGY, (1998 JUL) 89 (1) 261-3. , XP002116999 page 261, right-hand column, paragraph 2 ----	1,6,11, 25
X	WO 96 41616 A (EURO CELTIQUE SA) 27 December 1996 (1996-12-27) claims 8,15 ----	1,2,4,6, 10
X	US 5 668 117 A (SHAPIRO HOWARD K) 16 September 1997 (1997-09-16) claim 10; example 5 ----	1,4
A		23
X	SALATA J J ET AL: "Amantadine-induced diastolic depolarization and automaticity in ventricular muscle." CIRCULATION RESEARCH, (1982 DEC) 51 (6) 722-32. , XP002117000 page 726, right-hand column; figure 6 page 722, left-hand column, paragraph 1 ----	1,4,25
A	DOSTROVSKY J O ET AL: "Microinjection of lidocaine into human thalamus: a useful tool in stereotactic surgery." STEREOTACTIC AND FUNCTIONAL NEUROSURGERY, (1993) 60 (4) 168-74. , XP002117001 page 169, paragraph 2; figure 1 ----	1,4,11, 12,25
A	US 5 190 763 A (AYER ATUL D ET AL) 2 March 1993 (1993-03-02) ----	11,13, 15,17,19
A	US 5 484 608 A (RUDNIC EDWARD M ET AL) 16 January 1996 (1996-01-16) column 1, line 33-40 ----	11,15,25
A	EP 0 878 191 A (IIP INST FUER IND PHARMAZIE FO) 18 November 1998 (1998-11-18) the whole document ----	11,15,25
A	WO 98 00142 A (HEXAL AG) 8 January 1998 (1998-01-08) the whole document -----	11,19



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE98/03612

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-25  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims Nos. 1-25  
Observation : Although Claims Nos. 1-25 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound or composition.
2. ☒ Claims Nos.: -  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
See supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

## Continuation of box I.2

Claims Nos. 1,2,4,6 and 8-10 relate to a product that is respectively characterized by a desirable property or quality, i.e. an increase in the concentration of dopamine in the synaptic cleft of nerve cells in the brain.

The patent claims include all products that have this property or quality. However, only a limited number of such products are supported by the description according to the terms of Article 5 PCT in the patent application. In the present case, the patent claims lack the appropriate support or the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible.

For this reason, the search was directed at parts of the claims that seem to be clear, supported and disclosed according to the above-mentioned terms, i.e. the parts relating to products as defined in Claims Nos. 11-24.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 98/03612

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9641616	A	27-12-1996	AU 706541 B	17-06-1999
			AU 6281696 A	09-01-1997
			CA 2195119 A	27-12-1996
			CN 1156961 A	13-08-1997
			EP 0778768 A	18-06-1997
			FI 970522 A	07-04-1997
			HU 9700322 A	29-06-1998
			JP 2897964 B	31-05-1999
			JP 10502673 T	10-03-1998
			NO 970589 A	08-04-1997
			NZ 311474 A	22-09-1997
US 5668117	A	16-09-1997	AU 692454 B	11-06-1998
			AU 7214494 A	24-01-1995
			CA 2166383 A	12-01-1995
			EP 0707446 A	24-04-1996
			JP 8512055 T	17-12-1996
			WO 9501096 A	12-01-1995
			AU 668682 B	16-05-1996
			AU 1561492 A	15-09-1992
			CA 2104594 A	23-08-1992
			EP 0572560 A	08-12-1993
			JP 6502184 T	10-03-1994
			WO 9214456 A	03-09-1992
US 5190763	A	02-03-1993	AT 113203 T	15-11-1994
			AU 641770 B	30-09-1993
			AU 7854391 A	27-11-1991
			CA 2041579 A	08-11-1991
			DE 69104830 D	01-12-1994
			DE 69104830 T	02-03-1995
			DK 527835 T	18-04-1995
			EP 0527835 A	24-02-1993
			ES 2067231 T	16-03-1995
			FI 925029 A	06-11-1992
			IE 62397 B	25-01-1995
			JP 2634322 B	23-07-1997
			NZ 238011 A	21-12-1995
			NZ 248491 A	21-12-1995
			PT 97552 A,B	31-01-1992
			WO 9116885 A	14-11-1991
			US 5221536 A	22-06-1993
			US 5192550 A	09-03-1993
US 5484608	A	16-01-1996	WO 9719677 A	05-06-1997
			AU 4505496 A	19-06-1997
			EP 0868173 A	07-10-1998
EP 0878191	A	18-11-1998	DE 19716905 C	27-08-1998
WO 9800142	A	08-01-1998	DE 19626621 A	08-01-1998
			AU 3692697 A	21-01-1998
			CA 2259353 A	08-01-1998
			EP 0910379 A	28-04-1999

## PC1/DE 98/03612

IPK 7      A61K45/06      A61K31/195      A61K31/445      A61K31/245

IPK 7 A61K

Kanbier, D

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FURUYA R ET AL: "Successful perioperative management of a patient with Parkinson's disease by enteral levodopa administration under propofol anesthesia." ANESTHESIOLOGY, (1998 JUL) 89 (1) 261-3. , XP002116999 Seite 261, rechte Spalte, Absatz 2 ---	1,6,11, 25
X	WO 96 41616 A (EURO CELTIQUE SA) 27. Dezember 1996 (1996-12-27) Ansprüche 8,15 ---	1,2,4,6, 10
X	US 5 668 117 A (SHAPIRO HOWARD K) 16. September 1997 (1997-09-16) Anspruch 10; Beispiel 5 ---	1,4
A	---	23
X	SALATA J J ET AL: "Amantadine-induced diastolic depolarization and automaticity in ventricular muscle." CIRCULATION RESEARCH, (1982 DEC) 51 (6) 722-32. , XP002117000 Seite 726, rechte Spalte; Abbildung 6 Seite 722, linke Spalte, Absatz 1 ---	1,4,25
A	DOSTROVSKY J O ET AL: "Microinjection of lidocaine into human thalamus: a useful tool in stereotactic surgery." STEREOTACTIC AND FUNCTIONAL NEUROSURGERY, (1993) 60 (4) 168-74. , XP002117001 Seite 169, Absatz 2; Abbildung 1 ---	1,4,11, 12,25
A	US 5 190 763 A (AYER ATUL D ET AL) 2. März 1993 (1993-03-02) ---	11,13, 15,17,19
A	US 5 484 608 A (RUDNIC EDWARD M ET AL) 16. Januar 1996 (1996-01-16) Spalte 1, Zeile 33-40 ---	11,15,25
A	EP 0 878 191 A (IIP INST FUER IND PHARMAZIE FO) 18. November 1998 (1998-11-18) das ganze Dokument ---	11,15,25
A	WO 98 00142 A (HEXAL AG) 8. Januar 1998 (1998-01-08) das ganze Dokument -----	11,19

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/ 03612

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1-25  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 1-25  
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen  
Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich  
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. -  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
Siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 98 03612

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1, 2, 4, 6 und 8-10 beziehen sich auf ein Produkt jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich die Erhöhung der Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte wie definiert in Ansprüche 11-24.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC1/DE 98/03612

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9641616 A	27-12-1996	AU 706541 B	17-06-1999
		AU 6281696 A	09-01-1997
		CA 2195119 A	27-12-1996
		CN 1156961 A	13-08-1997
		EP 0778768 A	18-06-1997
		FI 970522 A	07-04-1997
		HU 9700322 A	29-06-1998
		JP 2897964 B	31-05-1999
		JP 10502673 T	10-03-1998
		NO 970589 A	08-04-1997
		NZ 311474 A	22-09-1997
US 5668117 A	16-09-1997	AU 692454 B	11-06-1998
		AU 7214494 A	24-01-1995
		CA 2166383 A	12-01-1995
		EP 0707446 A	24-04-1996
		JP 8512055 T	17-12-1996
		WO 9501096 A	12-01-1995
		AU 668682 B	16-05-1996
		AU 1561492 A	15-09-1992
		CA 2104594 A	23-08-1992
		EP 0572560 A	08-12-1993
		JP 6502184 T	10-03-1994
		WO 9214456 A	03-09-1992
US 5190763 A	02-03-1993	AT 113203 T	15-11-1994
		AU 641770 B	30-09-1993
		AU 7854391 A	27-11-1991
		CA 2041579 A	08-11-1991
		DE 69104830 D	01-12-1994
		DE 69104830 T	02-03-1995
		DK 527835 T	18-04-1995
		EP 0527835 A	24-02-1993
		ES 2067231 T	16-03-1995
		FI 925029 A	06-11-1992
		IE 62397 B	25-01-1995
		JP 2634322 B	23-07-1997
		NZ 238011 A	21-12-1995
		NZ 248491 A	21-12-1995
		PT 97552 A, B	31-01-1992
		WO 9116885 A	14-11-1991
		US 5221536 A	22-06-1993
		US 5192550 A	09-03-1993
US 5484608 A	16-01-1996	WO 9719677 A	05-06-1997
		AU 4505496 A	19-06-1997
		EP 0868173 A	07-10-1998
EP 0878191 A	18-11-1998	DE 19716905 C	27-08-1998
WO 9800142 A	08-01-1998	DE 19626621 A	08-01-1998
		AU 3692697 A	21-01-1998
		CA 2259353 A	08-01-1998
		EP 0910379 A	28-04-1999